

<https://helda.helsinki.fi>

Silmämelanooma

Rantala, Elina S.

2019

Rantala , E S , Tulokas , S , Kivelä , T T & Hernberg , M 2019 , ' Silmämelanooma ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 16 , Sivut 1443-1452 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo15067> >

<http://hdl.handle.net/10138/320908>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Elina S. Rantala, Sanni Tulokas, Tero T. Kivelä ja Micaela Hernberg

Silmämelanooma

Silmämelanooma on yhteisnimitys sidekalvon ja suonikalvoston melanoomille, joista jälkimmäinen poikkeaa käyttäytymiseltään ihon ja limakalvojen melanoomista. Suomessa todetaan noin neljä sidekalvon ja 65 suonikalvoston melanoomaa vuodessa. Edellinen on yleistynyt ihomelanooman tapaan, jälkimmäisen ikävakioitu ilmaantuvuus ei ole muuttunut, mutta väestön ikääntyminen on lisännyt tautitapauksia, ja se on aikuisten yleisin silmäsyöpä. Suonikalvoston melanooma voi olla osa perinnöllistä *BAP1*-syöpäalttisuusyhtymää. Sidekalvomelanoomat hoidetaan leikkauksella, suonikalvoston melanoomat taas useimmiten levysädehoidolla. Neljäsosa sidekalvon ja puolet suonikalvoston melanoomista leviää, mikä tapahtuu veriteitse ja sidekalvosta myös imuteitse. Suonikalvoston melanooma leviää tyyppillisesti ensimmäisenä maksaan. Levinnyttä sidekalvomelanoomaa hoidetaan kuten levinnyttä ihomelanoomaa, mutta levinneen suonikalvoston melanooman hoidossa pyritään ensisijaisesti käyttämään maksaan kohdistuvia paikallishoitoja.

Melanooma voi syntyä silmän pinnalle tai silmän sisään. Sidekalvomelanooma on harvinainen silmää, luomipohjukkaa ja silmäluomen sisäpintaa peittävän limakalvon kasvain, joka muistuttaa käyttäytymiseltään muiden limakalvojen ja ihon melanoomia. Suonikalvoston eli uvean melanooma on aikuisten yleisin silmäsyöpä. Siihen luetaan värikalvon, sädekehän ja suonikalvon melanoomat, jotka poikkeavat kasvaingenetiikan ja lääkeherkkyyden suhteen limakalvojen ja ihon melanoomista. Huolimatta edistysaskelista emokasvaimen hoidossa levinneeseen suonikalvoston melanoomaan sairastuneiden elin-aika ei ole pidentynyt.

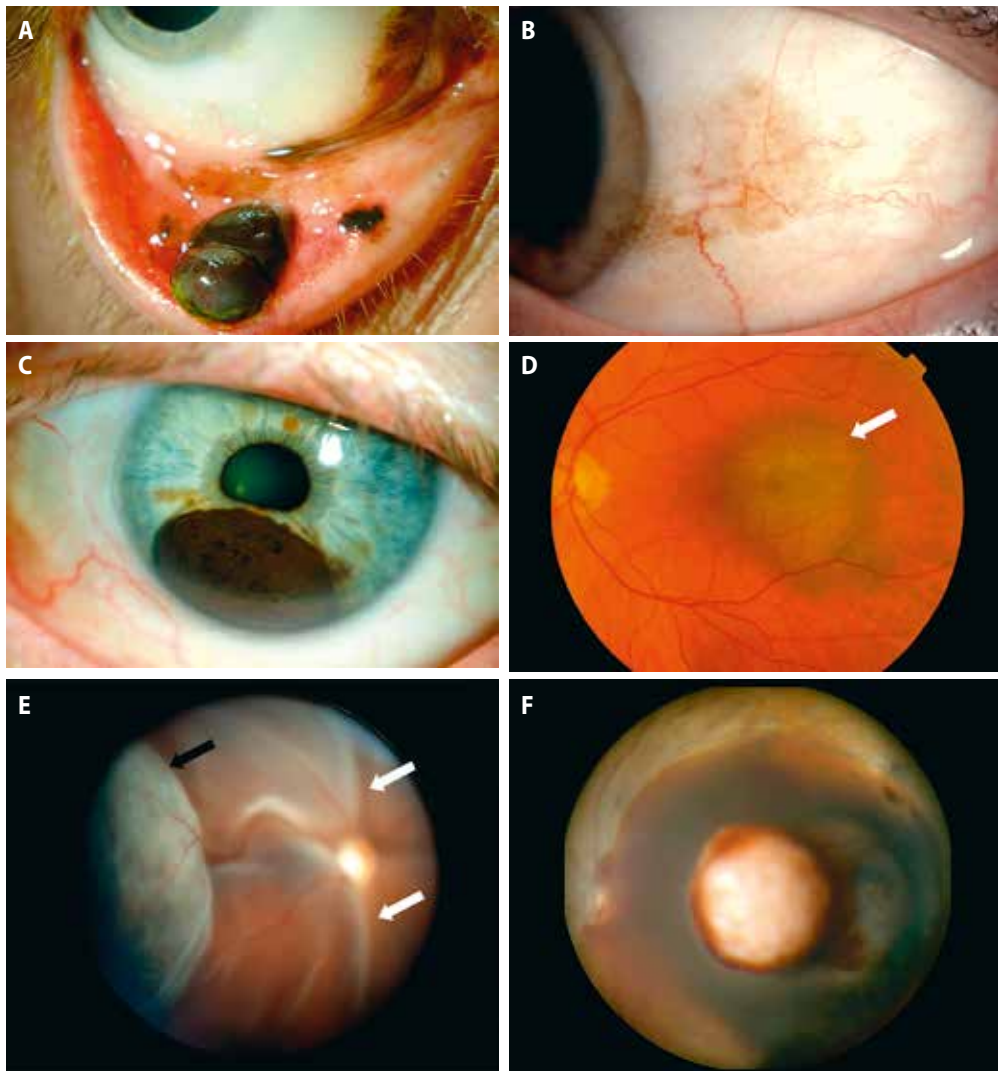
Silmämelanooman yleisyys ja riskitekijät

Sidekalvomelanoomaan sairastuu Suomessa keskimäärin neljä ja suonikalvoston melanoomaan 65 potilasta vuodessa. Molemmat yleistyvät iän myötä ja erityisesti 45 ikävuoden jälkeen. Molemmat ovat harvinaisia aasialaisessa ja afrikkalaisessa väestössä. Arviolta 55 % noin 1 500:sta maailmassa sidekalvomelanoomaan vuosittain sairastuvasta ja 75 % noin 7 000:sta

suonikalvoston melanoomaan sairastuvasta on alkuperältään eurooppalaisia (1).

Toisin kuin muiden limakalvojen melanoomat sidekalvomelanooma on yleistymässä todennäköisesti siksi, että osa sidekalvoa altistuu ultraviolettisäteilylle. Ilmaantuvuus seuraa aurinkoaltistusta kuten ihomelanoomassakin. Vaikka suonikalvoston melanooma on yleistynyt väestön ikääntyessä, ikävakioitu ilmaantuvuus ei ole muuttunut. Suonikalvoston melanooma yleistyy siirryttäessä etelästä pohjoiseen, mistä syystä ilmaantuvuus on Pohjoismaissa suurin maailmassa. Ultraviolettisäteilylle altistumiseen nähden vastakkainen ilmaantuvuuden suureneminen on todettu epidemiologisissa tutkimuksissa myös Pohjois-Amerikassa, ja sen on esitetty johtuvan epäsuorasta veren D-vitamiinipitoisuuden välittämän auringonvalolta suojaavan vaikutuksen heikkenemisestä pohjoisessa (1).

Kumpikin silmämelanoomatyyppi voi saada alkunsa pigmenttiluomesta. Joka viidennellä toista eurooppalaisella on silmänpohjissa luomi tai luomia, joista keskimäärin yksi viidestä sadasta muuttuu melanoomaksi (2). Aiempi luomi on tiedossa joka kymmenennellä suonikalvoston melanoomaan sairastuneella. Toinen



KUVA 1. Sidekalvomelanooman, värikalvomelanooman ja suonikalvon melanooman kliininen kuva. **A)** Sidekalvomelanooma. Alaluomen sidekalvolla on vaihtelevan ruskeita kyhmyjä, joista suurin on myös verisuonittunut. Lisäksi silmän sidekalvolla näkyy ruskeaa epiteelinsisäistä melanosyyttikertymää. **B)** Kasvainsolut voivat levitä aluksi epiteelin sisässä pintamelanoomana muodostamatta kyhmyä. **C)** Värikalvomelanooma. Värikalvolla kasvaa ruskea kookas melanooma, joka aiheuttaa mustuaisen epämuotoisuuden. **D)** Pieni suonikalvon melanooma (nuoli) silmänpohjan keskiosassa. **E)** Suuri suonikalvon melanooma (musta nuoli) on aiheuttanut verkkokalvon irtauman (valkeat nuolet osoittavat irtauman takareunan). **F)** Suuri suonikalvon melanooma on lävistänyt Bruchin kalvon ja saanut tyypillisen herkkutattimaisen muotonsa, ja koska kasvain on lävistänyt myös verkkokalvon, on sen ympärille syntynyt runsaasti verkkokalvonalaista ja lasiaisverenvuotoa.

suonikalvoston melanooman vaaraa suurentava poikkeavuus on synnynnäinen okulaarinen melanosytoosi, joka useimmiten näkyy värikalvojen erivärisyytenä (toinen on ruskea ja toinen sininen). Synnynnäinen melanosytoosi on runsaalla 2 000 suomalaisella ja noin 1,5 %:lla suonikalvoston melanoomaan sairastuneista (3).

BAP1-geenin peritty virhe altistaa suonikalvoston melanooman ja mesoteliooman sekä eräiden muiden syöpäkasvainten kuten kirkas-soluisen munuaissyövän ja ihomelanooman synnille (4). Usein suvussa on kaksikin suonikalvoston melanoomaa. Suomesta on muutamassa vuodessa löydetty kahdeksan perhettä,

jotka kantavat tämän autosomissa vallitsevasti periytyvän geenin ituratomutaatiota. Kyse näyttää olevan kahdesta perustajamutaatiosta (5). Niin Suomessa kuin muuallakin *BAP1*-ituratomutaatioiden yleisyys on noin 2 % suonikalvoston melanoomista.

Silmämelanooman toteaminen

Sidekalvomelanooman huomaa potilas usein itse silmän pinnalle tai luomipohjukkaan ilmaantuneesta verisuonittuneesta vaihtelevan ruskeasta kyhmystä (**KUVA 1A**). Jos melaniinia on niukasti, kasvain on punertava. Suurimmat niistä voivat vuotaa verta. Kasvainsolut voivat levitä aluksi epiteelin sisässä pintamelanoomana muodostamatta kyhmyä (**KUVA 1B**). Tällainen kasvain saatetaan havaita sattumalta silmälasitarkastuksessa.

Myös värikalvomelanoomat näkyvät paljain silmin vaihtelevan ruskeina, joskus etukammioverenvuotoja aiheuttavina kyhmyinä (**KUVA 1C**). Niiden kasvua voidaan seurata taannehtivasti perhevalokuvista. Sädekehän melanoomat piiloutuvat värikalvon taakse, joten niiden havaitseminen varhaisvaiheessa voi olla vaikeaa. Mykiötä painaessaan ne aiheuttavat hajataitteisuutta tai kaihin. Suonikalvoston melanoomakin on usein pitkään oireeton, jolloin se voidaan havaita muusta syystä tehdyssä silmätarkastuksessa. Yleisimmät oireet ovat näöntarkkuuden heikkeneminen ja kasvainverisuonista verkkokalvon alle tihkuvasta nesteestä johtuvat valonvälähdykset, varjo tai haituvat näkökentässä. Pienikin kasvain silmänpohjan keskiosassa heikentää nopeasti lukunäköä (**KUVA 1D**), mutta usein näön heikkenemisen syy on suuremman kasvaimen aiheuttama verkkokalvon irtauma (**KUVA 1E**). Kookkaimmat melanoomat voivat kohottaa silmänpainetta ja aiheuttaa kipeän punaisen silmän.

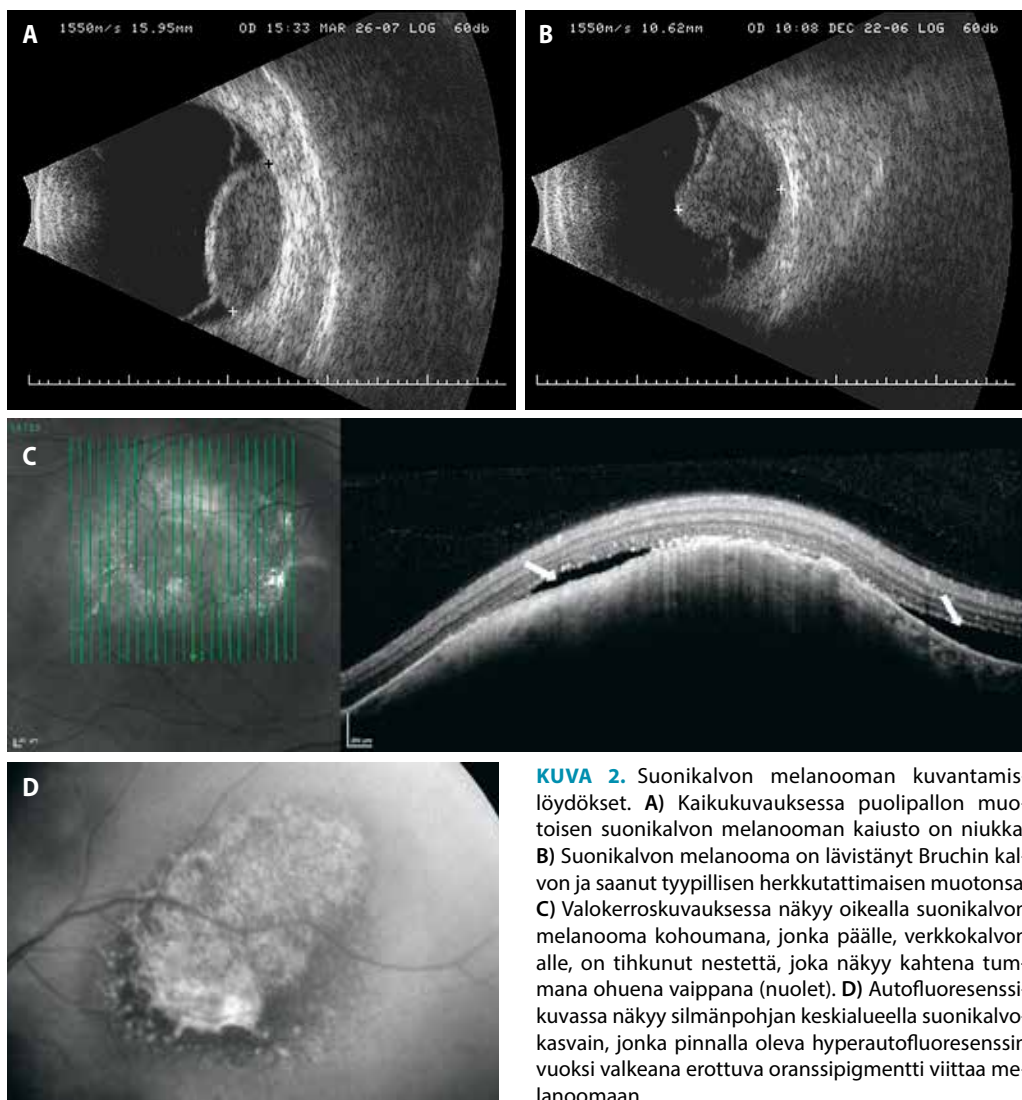
Suonikalvomelanoomat ovat aluksi laakeita ja myöhemmin puolipallon muotoisia. Useimmat ovat tummia, mutta jotkut lähes pigmenttömiä ja kellertäviä. Kun kasvain suurenee, se lävistää Bruchin kalvon, työntyy verkkokalvon alle ja saa tyypillisen herkkutattimaisen muotonsa (**KUVA 1F**). Jos kasvain lävistää myös verkkokalvon, syntyy usein lasiaisverenvuotoa.

Ydinasiat

- ▶ Sidekalvomelanooma yleistyy ihomelanooman tapaan, suonikalvoston melanoomien määrän suureneminen liittyy väestön vanhenemiseen.
- ▶ Sidekalvomelanooma hoidetaan leikkauksella, suonikalvoston melanooma yleisimmin sädelevyllä.
- ▶ Puolelle suonikalvoston melanoomaa sairastavista kehitty levinnyt tauti.
- ▶ Levinneen suonikalvoston melanooman hoidossa mikään tunnettu hoito ei pidennä merkittävästi elinaikaa verrattuna tavanomaiseen lääkehoitoon, lukuun ottamatta leikkaushoitoa, joka soveltuu vain harvoille.
- ▶ Suomessa ensisijainen levinneen suonikalvoston melanooman paikallinen hoitomuoto on radioembolisatio eli SIRT-hoito, jos kirurgia ei tule kyseeseen.

Sidekalvomelanooman diagnoosi varmistuu histopatologisesti poiston yhteydessä. Suonikalvoston melanooma diagnosoidaan yleensä tyypillisen ulkonäön ja kaikututkimuksen perusteella. Suonikalvoston melanooman kaiusto on niukka ja laskee jyrkästi (**KUVA 2A**). Kasvaimen tyypillinen muoto sen lävistettyä Bruchin kalvon auttaa diagnoosin teossa (**KUVA 2B**). Magneettikuvaus, fluoreseiiniangiografia ja ohutneulanäyte ovat avuksi epätyypillisissä tapauksissa. Magneettikuvauksesta on apua erityisesti, jos verenvuoto estää silmänpohjan tähyttämisen. Angiografiassa nähdään kasvainverisuonia suonikalvon omien suonien lisäksi. Neulanäyte on erityisen hyödyllinen, jos kasvain on pigmentitön ja potilaalla on ollut aiemmin toinen syöpä. Näyte otetaan joskus myös ennusteen täsmentämiseksi.

Usein on tarve erottaa hyvänlaatuinen luomi pienestä melanoomasta. Sidekalvoluomissa on epiteliaalisia inkluusiokystoja, ja epäilyttävä luomi voidaan tarvittaessa poistaa näytteeksi. Tyypilliset suonikalvon luomet ovat melanoo-



KUVA 2. Suonikalvon melanooman kuvantamislöydökset. **A)** Kaikukuvauksessa puolipallon muotoisen suonikalvon melanooman kaiusto on niukka. **B)** Suonikalvon melanooma on lävistänyt Bruchin kalvon ja saanut tyypillisen herkkutattimaisen muotonsa. **C)** Valokerroskuvauksessa näkyy oikealla suonikalvon melanooma kohoumana, jonka päälle, verkkokalvon alle, on tihkunut nestettä, joka näkyy kahtena tummana ohuena vaippana (nuolet). **D)** Autofluoresenssikuvassa näkyy silmänpohjan keskialueella suonikalvokasvain, jonka pinnalla oleva hyperautofluoresenssin vuoksi valkeana erottuva oranssipigmentti viittaa melanoomaan.

maa laakeampia (alle 2 mm:n paksuisia), niiden pinnalla on pitkäaikaisuutta osoittavia pigmenttiepiteelimuutoksia (rosoa tai kuonakertymiä eli drusenaita), ne eivät tihku eikä niiden pinnalla ole oranssia lipofuskiinia. Tavallisesti luomet ovat myös oireettomia. Erotusdiagnostiikkaa helpottamaan on kehitetty TFSOM-muistisääntö (**TAULUKKO 1**) (6). Valokerroskuvaus helpottaa verkkokalvon alle tihkuneen nesteen ja autofluoresenssikuvauksen oranssipigmentin havaitsemista (**KUVA 2C, D**). Kaikukuvauksessa luomi on tasaisen keskikorkeakaikuinen.

Silmämelanooman ennuste

Sidekalvomelanoomapotilaan ennustetta heikentävät kasvaimen yli 2 mm:n paksuus, sijainti muualla kuin limbaalisesti eli sarveiskalvon reunalla ja uusiminen poiston jälkeen (**KUVA 3A, B**) (7). Merkittäviä histopatologisia ennustetekijöitä ei tunneta.

Suonikalvoston melanoomaa sairastavan ennustetta heikentävät kasvaimen suuri koko ja ulottuminen sädekehään tai silmän ulkopuolelle (**KUVA 3C**). Näihin piirteisiin perustuva vii-

meisin TNM-luokitus kehitettiin suomalaisen ehdotuksen ja Euroopan silmäkasvainryhmän keräämän aineiston perusteella (8). Se jakaa potilaat kuuteen ennusteeltaan poikkeavaan levinneisyysluokkaan (KUVA 4). Jos kudoksenäyte on saatavilla, voidaan ennustetta tarkentaa (TAULUKKO 2) (9).

Silmämelanooman emokasvaimen hoito

Silmämelanooman silmän säästävä hoito on keskittetty Hyksiin. Sidekalvomelanooman hoito on täydellinen poisto. Edeltävästi suositetaan vartijaimusolmukebiopsiaa, jos emokasvain ei sijaitse limbaalisesti tai sen paksuus ylittää 2 mm (7,10). Pintamelanooman hoitoon ja liitännäishoitona sidekalvomelanooman poiston jälkeen käytetään mitomysiinisilmätippoja, jäädytystä ja joskus levysädehoitoa. Suuren kasvaimen poisto vaatii amnionkalvosiirteen sidekalvon korjaamiseen.

Värikkalvokasvaimen tavallinen hoitotapa on poisto. Sädekehän ja etenkin suonikalvon melanooman poisto on vaativa hypotensioanestesiassa suoritettava leikkaus, joka voidaan tehdä, jos potilas on hyväkuntoinen, kasvainsilmän näkö on hyvä ja sädehoito todennäköisesti aiheuttaisi kasvaimen sijainnin sekä koon vuoksi näön menetyksen.

Tavallisin suonikalvoston melanooman hoitomuoto on paikallinen levysädehoito. Beeta-säteilevä rutenium- tai gammasäteilevä jodilevy, joka on kooltaan 10–25 mm, kiinnitetään paikallispuudutuksessa kasvaimen kohdalle määrääjäksi säteilyä hyvin sietävän kovakalvon ulkopinnalle. Pienten melanoomien tuhoamiseen ja sädehoidon täydentämiseen käytetään kasvaimen lämmittämistä infrapunalaaserilla eli transpupillaarista termoterapiaa (KUVA 5).

Sädehoito voi aiheuttaa sädekaihin, verkkokalvon ja näköhermon verenkierron heikkene- mistä ja verisuonten tihkumista, uudissuoniglaukooman tai lasiaisverenvuodon, jotka voivat heikentää näkökykyä tai aiheuttaa silmän punoitusta ja kipua. Kaihi voidaan leikata ja silmänpainetta alentaa lääkehoidolla tai sädekehän valopolttohoidolla. Verkkokalvon ja näköhermon säteilyvaurioon ei tunneta tehokasta

TAULUKKO 1. Suonikalvon luomen ja melanooman erotusdiagnoosiikkaa helpottamaan on kehitetty TFSOM-muistisääntö, To Find Small Ocular Melanoma (6).

Muistisääntö	Melanoomaan viittaavat tekijät
T = Thickness	Paksuus yli 2 mm
F = Fluid	Neste verkkokalvon alla
S = Symptoms	Oireet
O = Orange pigment	Oranssipigmentti kasvaimen päällä
M = Margin	Kasvaimen reuna koskettaa näköhermon nystyä

TAULUKKO 2. Suonikalvoston melanooman leviämiseen vaikuttavat biomarkerit.

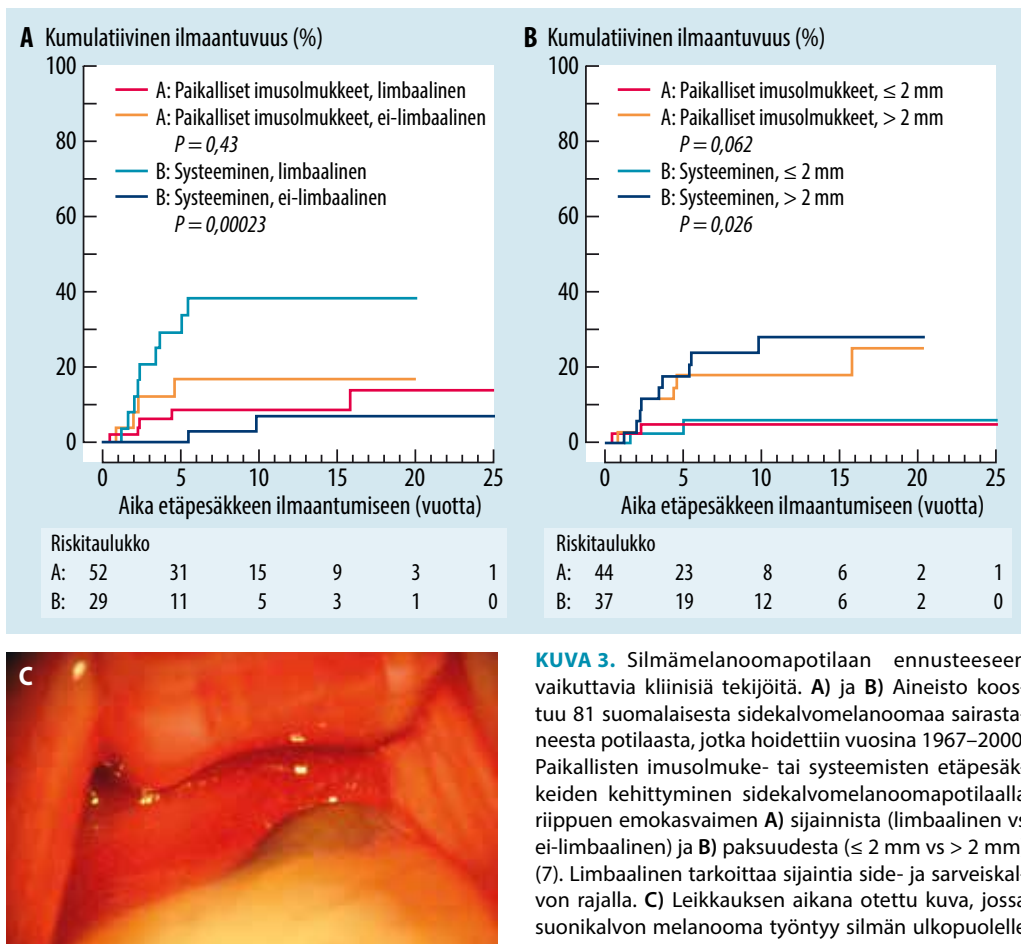
Taudin leviämisen riski pieni	Taudin leviämisen riski suuri
Kliiniset löydökset	
Pieni koko	Suuri koko
Sijainti silmän takaosassa tai värikkalvossa	Uloittuminen sädekehään tai silmän ulkopuolelle
Valomikroskooppilöydökset	
Sukkulasolut	Epiteloidisolut Suuri mitotoiteisuus Suuri verisuoniteisuus Renkaiden ja verkostojen muotoiset soluväliainekuviot
Kromosomaaliset muutokset	
+6p	Monosomia 3 +8q -1p
Geneettiset mutaatiot	
SF3B1 EIF1AX	BAP1

hoitoa, vaikka valopolttohoito sekä glukokortikoidi ja verisuonikasvutekijän estäjä lasiaispistoksina voivat auttaa.

Silmä poistetaan, jos näkö on melanooman vuoksi menetetty, kasvain on kasvanut silmän ulkopuolelle tai se on särkevä tai kosmeettisesti häiritsevä. Silmän tilalle upotetaan silmälihaksiin kiinnitettävä istutepallo, jonka liikkeitä silmäproteesi seuraa. Jos hoidettu silmä on kuitistunut, voidaan vaihtoehtoisesti käyttää ohutta kuoriproteesia silmän edessä.

Levinneen silmämelanooman diagnostiikka

Diagnoosihetkellä silmämelanooma on lähes poikkeuksetta rajoittunut silmään. Sidekalvon melanoomista neljäsosa leviää imu- ja veriteitse.



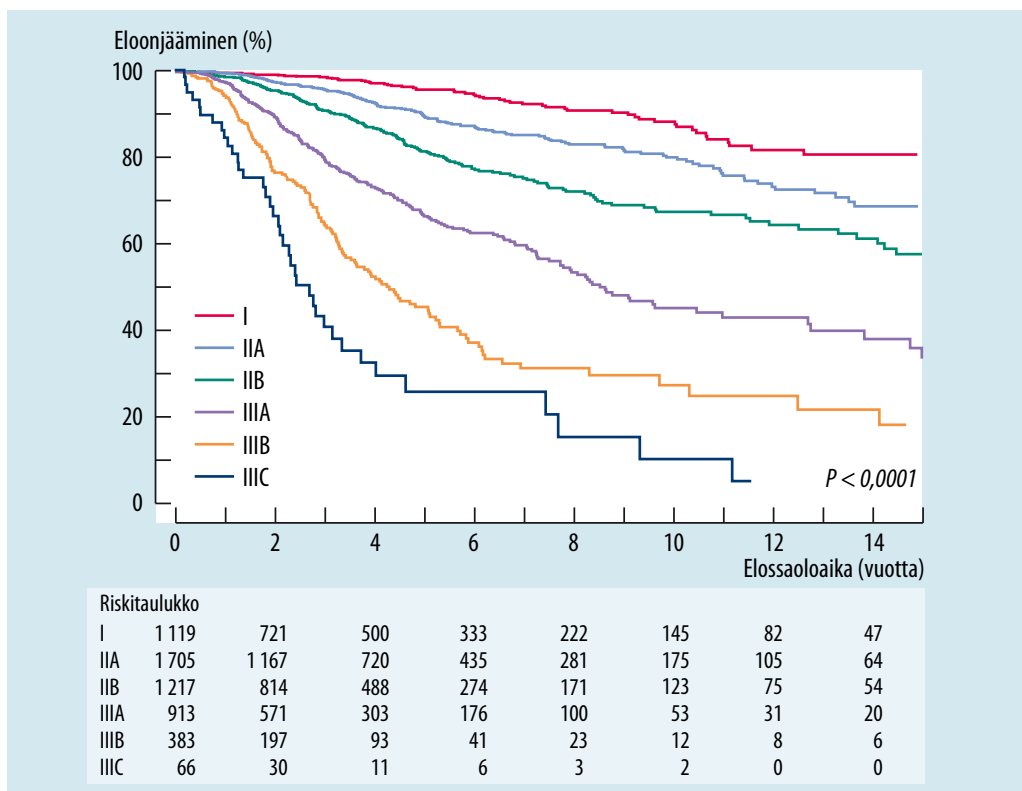
KUVA 3. Silmämelanoomapotilaan ennusteeseen vaikuttavia klinisiä tekijöitä. **A)** ja **B)** Aineisto koostuu 81 suomalaisesta sidekalvomelanoomaa sairastaneesta potilaasta, jotka hoidettiin vuosina 1967–2000. Paikallisten imusolmuke- tai systeemisten etäpesäkkeiden kehittyminen sidekalvomelanoomapotilaalla riippuen emokasvaimen **A)** sijainnista (limbaalinen vs ei-limbaalinen) ja **B)** paksuudesta (≤ 2 mm vs > 2 mm) (7). Limbaalinen tarkoittaa sijaintia side- ja sarveiskalvon rajalla. **C)** Leikkauksen aikana otettu kuva, jossa suonikalvon melanooma työntyy silmän ulkopuolelle tummana kyhmyinä.

Olenneista on seurata leukakulman, korvasylkirauhasen seudun ja kaulan imusolmukkeita.

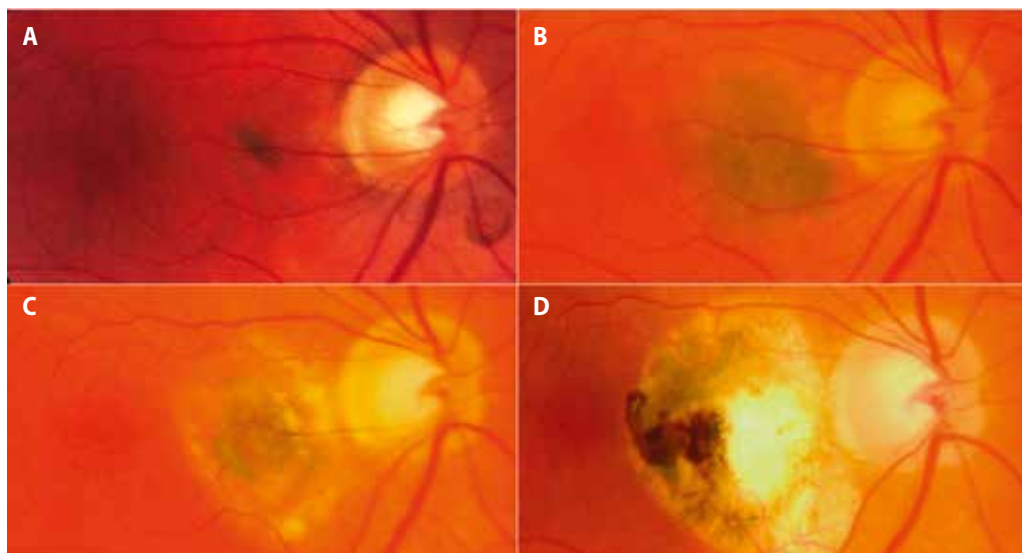
Laskelmat viittaavat siihen, että suonikalvon melanoomat kasvavat hitaasti mutta leviävät varhain, jopa neljä vuotta ennen emokasvaimen löytymistä. Tehokkaasta emokasvaimen hoidosta huolimatta – vain 5–10 % niistä uusii paikallisesti – puolet sädekehän tai suonikalvon melanoomaa sairastavista kuolee etäpesäkkeisiin 25 vuoden kuluessa (11). Koska silmässä ei ole imusuonia, leviäminen tapahtuu veriteitse ja ensisijaisesti maksaan. Ylävatsan kaiku-kuvaus on siksi olennaisin osa seuranta (12). Keuhkokuvan seuraamisesta luovuttiin, koska löydös on harvoin poikkeava, jos maksalöydös on normaali (13). Lisäksi seurataan maksaentsyymitasoja, erityisesti alkaalista fosfataasia, ja laktaattidehydrogenaasia.

Kun etäpesäkkeitä epäillään, on suositeltavaa varmentaa ne magneettikuvalla ja histologisesti esimerkiksi karkeaneulanäytteellä, koska kaiku-kuvien tulkinta ei aina ole yksiselitteistä ja koska kymmenesosalla silmämelanoomapotilaista on elinaikanaan toinenkin syöpäkasvain (11,14). Tietokonetomografia ei ole yhtä herkkä havaitsemaan silmämelanooman maksaetäpesäkkeitä kuin magneettikuvaus. Mikäli käyttöön tulisi täsmälääkkeitä levinneen taudin hoitoon, kudonsäyte palvelisi myös mahdollisen aktivoivan somaattisen mutaation osoittamisessa. Ennen paikallishoitoa on tehtävä vartalon tietokonekuvaus maksan ulkopuolisten etäpesäkkeiden havaitsemiseksi, koska toimenpidettä ei tehdä, jos tautia esiintyy maksan ulkopuolella.

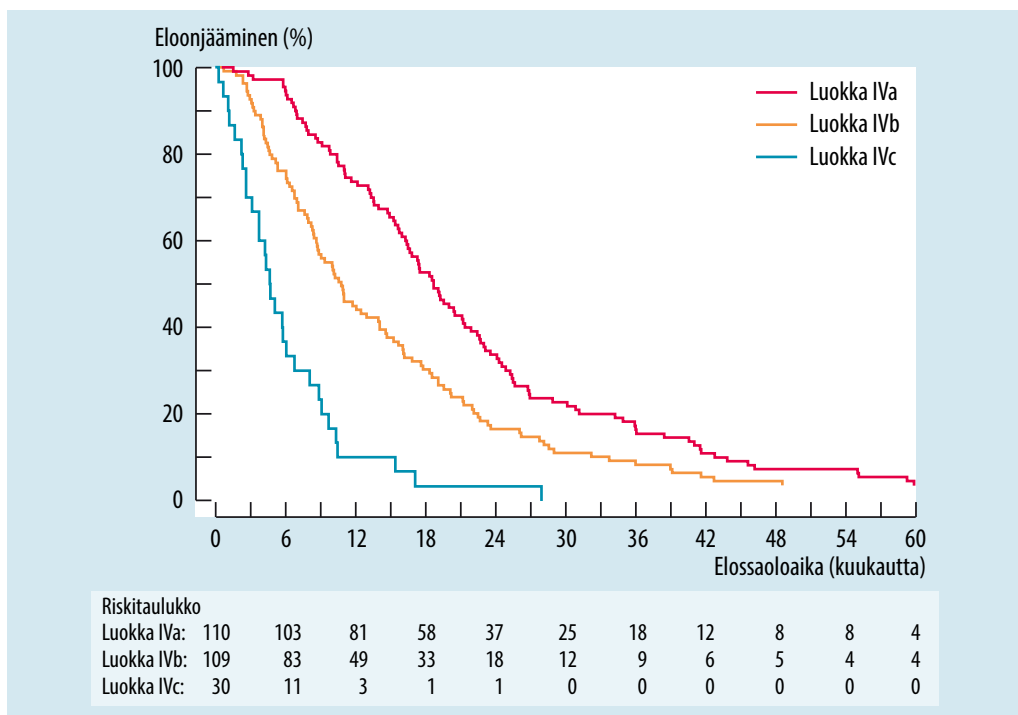
Suomessa kehitetty luokitus jakaa levinnyttä suonikalvoston melanoomaa sairastavat



KUVA 4. Suonikalvomelanoomapotilaan elossaoloaika jaoteltuna kuuteen TNM-luokkaan, jossa huomioidaan kasvaimen koko ja sen ulottuminen sädekehään tai silmän ulkopuolelle. Luokitus kehitettiin suomalaisen ehdoituksen ja Euroopan silmäkasvainryhmän keräämän aineiston perusteella (8).



KUVA 5. Suonikalvon melanooman kehittyminen ja hoito. **A)** Huolellinen silmälääkäri havaitsi vuonna 2007 pienen suonikalvon luomen ja valokuvasi sen dokumentaatioksi. **B)** Valokuva helpottaa seuranta, ja seurannassa todettiin kasvua, kuva vuodelta 2010. **C)** Pieni melanooma hoidettiin transpupillaarisella termoterapialla, kuva on otettu 3 kuukauden kuluttua edellisestä kuvasta. **D)** Seitsemän vuotta hoidon jälkeen kasvain on surkastunut ja sen ympärillä näkyy arpeutumisen vuoksi tumman ja vaalean kirjava alue, jossa verkkokalvon pigmentitepielin solut ovat proliferoineet ja josta suonikalvo on atrofoitunut.



KUVA 6. Helsinki University Hospital Working Formulation jakaa levinnyttä suonikalvoston melanoomaa sairastavat elinajan odotteen mukaan kolmeen ryhmään suorituskyvyn, suurimman mitattavissa olevan etäpesäkkeen läpimitan ja seerumin tai plasman alkaalisen fosfataasin pitoisuuden perusteella (16).

elinajan odotteen mukaan kolmeen ryhmään suorituskyvyn, suurimman mitattavissa olevan etäpesäkkeen läpimitan ja seerumin tai plasman alkaalisen fosfataasin pitoisuuden perusteella (KUVA 6) (15,16). Luokituksen osuvuus varmennettiin Euroopan silmäkasvainryhmän monikeskustutkimuksella (16). TNM-luokitukseen on otettu mukaan mainituista kolmesta ennustetekijästä vahvin, suurimman etäpesäkkeen läpimita.

Levinneen silmämelanooman hoito

Levinneen silmämelanooman hoitoa ei ole keskitetty. Sidekalvomelanooman etäpesäkkeiden hoito vastaa levinneen ihomelanooman hoitoa. Seuraavassa keskitymme edenneen suonikalvoston melanooman hoidon erityispiirteisiin. Sen ensilinjan hoidosta ei ole kansainvälistä yksimielisyyttä. Elossaoloaika ei ole osoittautunut pidemmäksi millään uudella hoitomuodolla verrattuna tavanomaiseen solunsalpaajalääkehoitoon, jolla elossaoloajan mediaani on 11 kuukautta (17). Mahdollisen poikkeuksen muodostaa etäpesäkkeiden kirurginen poisto, joka soveltuu vain harvoille potilaille, joiden etäpesäke on yksittäinen tai muuten paikallinen (17). Liitännäishoitojenkaan hyödyllisyydestä ei ole näyttöä (18).

Maksaetäpesäkkeiden paikallishoidot. Paikallishoidot ovat tärkeitä, koska etäpesäkkeitä löytyy valtaosalla potilaista aluksi vain maksasta. Näitä hoitoja ajatellen etäpesäkkeiden varhainen toteaminen on eduksi. Tiheistä seurantakuvauksista huolimatta etäpesäkekirurgiaan soveltuu vain kymmenesosa potilaista, koska etäpesäkkeet ovat harvoin yksittäisiä (19). Todennäköisyys hyötyä kirurgisesta hoidosta saattaa olla suurempi, jos emokasvaimen hoidosta on kulunut pidempi aika ja jos näkyvät etäpesäkkeet saadaan kokonaan poistettua (20). Soveltuvien hoitomuoto määräytyy levinneisyyden ja potilaan suorituskyvyn perusteella.

Paikallista solunsalpaajainfuusiota valtimokatetrin kautta maksavaltimeen (hepatic intra-arterial chemotherapy, HIA) on myös kokeiltu. Toinen vaihtoehto on antaa lääke maksansisäisellä perfuusiolla (isolated hepatic perfusion, IHP). Tavallisimmin on käytetty fotemustiinia ja melfalaania. Monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin laskimoon ja maksavaltimeen annettua fotemustiinin tehoa, ei kuitenkaan havaittu eroa elossaoloajoissa (21). Suomessa ei enää käytetä valtimonsisäisiä hoitoja, koska vakuutustavaa näyttöä niiden paremmasta tehosta ei ole (17) ja tekniikka edellyttäisi keskittämistä. Ruotsissa annetaan IHP-hoitoja monille silmämelanoomapotilaille (22). Hoitoon liittyy selkeitä riskejä vaativien leikkaustoimenpiteiden vuoksi. Valtimoteitse tehtävää kemoembolisatiota (transarterial chemoembolization, TACE) on myös käytetty. Tähänkin hoitoon soveltuu vain osa potilaista (20).

Viime vuosina maksan radioembolisatios- ta (selective internal radiotherapy, SIRT) on tullut Suomessa ensisijainen suonikalvoston melanooman kirurgiseen poistoon soveltumattomien maksan etäpesäkkeiden paikallishoito (23). Hoito perustuu siihen, että maksa saa verenkiertonsa pääosin porttilaskimosta, maksakasvaimet ja maksan etäpesäkkeet sen sijaan maksavaltimeesta. Maksavaltimeeseen ruiskutetaan radioaktiivisia yttrium-resiinirakeita. Rakeet pysähtyvät mikrovaltimoihin ja tuhoavat lyhytkestoisella säteilyllä niiden suonittamia etäpesäkkeitä. Haittavaikutukset ovat osoittautuneet hyvin hallittaviksi.

Lääkehoidot. Tavanomaisen solunsalpaajahoidon samoin kuin uudempien lääkevaihtoehtojen vaste silmämelanoomassa on vaatimaton, eikä elossaoloajan piteneminenkään ole varmaa (17,24). Suomessa käytetään TOL-hoitoa, jossa temotsolomidi on yhdistetty vinkristiiniin ja lomustiiniin. Muita käytettyjä solunsalpaajia ovat maksaan kertyvä fotemustiini, joka ei ole Suomessa kaupan, treosulfaanin ja gemsitabiinin yhdistelmä, platinapohjaiset lääkehoidot ja aiemmin Suomessa laajemmin käytössä ollut DOBC-hoito (dakarabatsiini, vinkristiini, bleomysiini ja lomustiini interferonin kanssa tai ilman), joiden tulokset eivät poikkea toisistaan.

Viime vuosikymmenen aikana immunoterapia on tehnyt läpimurron levinneen ihomelanooman hoidossa, kun anti-PD1-hoidoilla potilaiden ennuste on merkittävästi parantunut ja vasteen saaneista lähes 90 % saa pitkäaikaishyödyn, joka on tällä hetkellä kolme vuotta (25). Sillä tai muillakaan immunoterapeuttisilla hoidoilla ei ole saatu tavanomaista lääkehoitoa parempia tuloksia suonikalvoston melanooman hoidossa (17,24,26) lukuun ottamatta mahdollisesti yksittäisiä potilaita, joiden kasvain on hypermutatoitunut MBD4-geenin virheen vuoksi (27).

Suonikalvoston melanoomissa MAPK-signaalinvälittäjäketju aktivoituu kuten ihomelanoomissakin, joskin välittäjinä toimivat eri geenivirheet. Ihomelanoomassa esiintyvää *BRAF*-mutaatiota ei tavata suonikalvoston melanoomassa juuri lainkaan (24). Sen sijaan joko *GNAQ*- tai *GNA11*-mutaatio (28–30) tai niihin rinnastettava solunsisäiseen *RAF*/*MEK*/*ERK*-signaalinvälittäjäketjuun vaikuttava harvinaisempi mutaatio löytyy lähes jokaiselta. Toisen vaiheen tutkimuksissa tehokkaalta vaikuttanut *MEK*-estäjä yhdistettynä tavanomaiseen lääkehoitoon ei kuitenkaan estänyt etäpesäkkeiden etenemistä kolmannen vaiheen tutkimuksessa verrattuna totunnaiseen lääkehoitoon (31).

Lopuksi

Silmämelanooma yleistyy väestön vanhetessa. Varhainen diagnoosi on tärkeä, koska kasvaimen ollessa pieni voidaan valita säästävämpi emokasvaimen hoito ja taudin leviämistodennäköisyys on pienempi. *BAP1*-geenivirheiden kantajien seuranta auttaa löytämään oireyhtymään kuuluvat syövät varhain. Geeni- ja geeniekspressioprofilointi auttavat tulevaisuudessa löytämään suurimmassa etäpesäkevaarassa olevat potilaat. Ihomelanooman hoidossa saavutetut edistysaskeleet eivät ole pidentäneet levinnyttä suonikalvoston melanoomaa sairastavien elinaikaa, vaan ennusteen parantamiseksi tarvitaan uusia lääkekeksintöjä ja lisätietoa kasvaingenetiikasta. ■

KIRJALLISUUTTA

- Kivelä T. Incidence, prevalence and epidemiology of ocular melanoma. Kirjassa: Murray TG, Boldt HC. Ocular melanoma: advances in diagnostic and therapeutic strategies. Future Medicine Ltd 2014, s. 20–38.
- Kivelä T, Eskelin S. Transformation of nevus to melanoma. *Ophthalmol* 2006;113: 887–8.
- Toivonen P, Kivelä T. Eriväriset silmät – vaaran merkki. *Duodecim* 2002;118:831–3.
- Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, ym. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1328–41.
- Repo P, Järvinen RS, Jäntti JE, ym. Population-based analysis of BAP1 germline variations in patients with uveal melanoma. *Hum Mol Genet* 2019;28:2415–26.
- Shields CL, Shields JA, Kiritli H, ym. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmol* 1995;102:1351–61.
- Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmol* 2004; 111:816–21.
- Kujala E, Damato B, Coupland SE, ym. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 2013;31:2825–31.
- Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, ym. Uveal melanoma: from diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer* 2016;122:2299–312.
- Ling J, Tauscher R, Mehta V, ym. The role for sentinel lymph node biopsy in the management of conjunctival melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57:87–101.
- Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4651–9.
- Choudhary MM, Gupta A, Bena J, ym. Hepatic ultrasonography for surveillance in patients with uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:174–80.
- Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, ym. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer* 1999;85:1151–9.
- Patel M, Winston CB, Marr BP, ym. Characterization of computed tomography scan abnormalities in patients with biopsy-proven hepatic metastases from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2011;129: 1576–82.
- Eskelin S, Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, ym. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2003;97:465–75.
- Kivelä TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L, ym. Validation of a prognostic staging for metastatic uveal melanoma: a collaborative study of the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol* 2016; 168:217–26.
- Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2019. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000575.
- Trionzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: current status. *Ocul Oncol Pathol* 2014;1:54–62.
- Gomez D, Wetherill C, Cheong J, ym. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol* 2014;109:542–7.
- Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin Oncol* 2010;37:127–38.
- Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, ym. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:742–6.
- Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, ym. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:466–72.
- Tulokas S, Mäenpää H, Peltola E, ym. Selective internal radiation therapy (SIRT) as treatment for hepatic metastases of uveal melanoma: a Finnish nation-wide retrospective experience. *Acta Oncol* 2018;57: 1373–80.
- Yang J, Manson DK, Marr BP, ym. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol* 2018;10: 1758834018757175.
- Long GV, Schachter J, Ribas A, ym. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):9503.
- Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, ym. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunol Immunother* 2011;61:41–8.
- Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, ym. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun* 2018;9:1866.
- Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, ym. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009;457:599–602.
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, ym. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191–9.
- Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2014;24:525–34.
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, ym. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol* 2018;36:1232–9.

ELINA S. RANTALA, LL, erikoislääkäri

Silmätautien klinikka, Hyks

Silmätautien yksikkö, Etelä-Pohjanmaan keskussairaala

SANNI TULOKAS, LL, erikoistuva lääkäri

Syöpäkeskus, Hyks

TERO T. KIVELÄ, professori, ylilääkäri

Silmätautien klinikka, Hyks

MICAELA HERNBERG, LT, dosentti, linjajohtaja

Syöpäkeskus, Hyks

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Elina S. Rantala: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Théa Nordic), luento-/asiantuntijapalkkio (Théa Nordic)

Sanni Tulokas: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Roche, Novartis)

Tero T. Kivelä: Luento-/asiantuntijapalkkio (Santen Oy), muut sidonnaisuudet (Osallistuminen kliniseen lääketutkimukseen tai teknologian kehittämishankkeisiin: Photono Oy ja Santen Oy, HYKS Instituutti Oy:n kautta osakeomistus: Orion Oyj)

Micaela Hernberg: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Novartis, Roche, Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, Incyte, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche), muut sidonnaisuudet (HUS, Syöpäkeskuksen kliniset lääketutkimukset)

SUMMARY

Ocular melanoma

Ocular melanoma includes conjunctival and uveal melanomas, the latter of which behave differently from cutaneous and mucosal melanomas. Four conjunctival and 65 uveal melanomas are diagnosed annually in Finland. The incidence of the former increases with that of cutaneous melanoma, whereas the age-adjusted incidence of the latter is stable. However, ageing of population increases the number of uveal melanomas. Conjunctival melanomas are resected, whereas uveal ones are generally treated with plaque brachytherapy. One quarter of conjunctival melanomas disseminate and are treated like advanced cutaneous melanoma. Half of uveal melanomas disseminate, typically to the liver, and are managed preferentially with liver-directed therapies.